

УДК 618:616.9

АНАЛИЗ И ДЕЙСТВИЕ ПРЕПАРАТА ТРЕЛЕДЖИ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Рыжков Н.Е., Дьяков А.В

Курский государственный медицинский университет (КГМУ)

Россия, 305041, Курская область, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3

Цель – проанализировать фармакологическое действие и эффективность препарата Треледжи, а также сравнить его безопасность и доступность с препаратами подобного механизма действия, которые выпускаются в экономически развитых странах.

Материалы и методы. В процессе исследования был выполнен анализ различных источников отечественной и зарубежной литературы. Основными источниками информации выступили данные о фармакодинамике и фармакокинетике рассматриваемых лекарственных препаратов, результаты лечения пациентов с использованием данных лекарственных средств, а также их комбинаций с другими препаратами. Основными методами исследования послужили наблюдение эффективности терапии, сравнение «Треледжи Эллипта» с его аналогами на фармакологическом рынке, анализ и последующая объективная оценка полученных из доклинических и лабораторных исследований данных о различных свойствах изучаемого препарата.

Результаты. Препарат Треледжи показывает высокую эффективность в борьбе с хронической обструктивной болезнью легких, в том числе, в рамках комплексной терапии. Аналитическое сравнение лекарственного эффекта основных действующих веществ в таких препаратах, как «Вилантерол», «Умеклидиния бромид» и «Флутиказона фураат», продемонстрировало эффективность лечения ХОБЛ с их помощью. Изучение практического применения Треледжи и двухкомпонентной терапии, которая обычно включает длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), ингаляционные глюкокортикостероиды выявило, что последняя больше направлена на предотвращение симптоматических составляющих, за счёт более выраженного противовоспалительного эффекта.

Заключение. В Российской Федерации при коррекции ХОБЛ большое значение имеет применение антихолинергических препаратов короткого действия, таких как «Ипратропиум бромид» и антихолинергических препаратов длительного действия. Применяются β_2 -агонисты короткого действия (Фенотерол, Сальбутамол, Тербуталин). Однако, за счёт комплексного действия «Треледжи» обладает высокой эффективностью и экономичностью на фоне других препаратов. Кроме того, рассматриваемый препарат продемонстрировал удобность при ингаляционном способе введения, что объясняет, почему данный препарат постепенно набирает популярность в списке лечения ХОБЛ.

Ключевые слова: Треледжи, ХОБЛ, ингаляция.

Рыжков Николай Евгеньевич – студент 4 курса лечебного факультета, КГМУ, г. Курск. E-mail: ryzhkov2002@gmail.com (автор, ответственный за переписку).

Дьяков Александр Васильевич – ассистент кафедры внутренних болезней Института непрерывного образования, КГМУ, г. Курск.

УДК 618:616.9

ANALYSIS AND EFFECT OF TRELEDGYDRUG IN THE TREATMENT OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

RYZHKOV N.E., DYAKOV A.V.

KURSK STATE MEDICAL UNIVERSITY (KSMU)

305041, 3, K. MARX STREET, KURSK, RUSSIAN FEDERATION

OBJECTIVE: TO ANALYZE THE PHARMACOLOGICAL EFFECT AND EFFECTIVENESS OF THE DRUG TRELEDGY, AS WELL AS TO COMPARE ITS SAFETY AND ACCESSIBILITY WITH DRUGS OF A SIMILAR MECHANISM OF ACTION THAT ARE PRODUCED IN ECONOMICALLY DEVELOPED COUNTRIES.

MATERIALS AND METHODS. IN THE COURSE OF THE RESEARCH, AN ANALYSIS OF VARIOUS SOURCES OF DOMESTIC AND FOREIGN LITERATURE WAS CARRIED OUT. THE MAIN SOURCES OF INFORMATION WERE DATA ON THE PHARMACODYNAMICS AND PHARMACOKINETICS OF THE DRUGS IN QUESTION, THE RESULTS OF TREATMENT OF PATIENTS USING THESE DRUGS, AS WELL AS THEIR COMBINATIONS WITH OTHER DRUGS. THE MAIN RESEARCH METHODS WERE THE OBSERVATION OF THE EFFECTIVENESS OF THERAPY, COMPARISON OF «TRELEDGY ELLIPT» WITH ITS ANALOGUES ON THE PHARMACOLOGICAL MARKET, ANALYSIS AND SUBSEQUENT OBJECTIVE ASSESSMENT OF DATA OBTAINED FROM PRECLINICAL AND LABORATORY STUDIES ON VARIOUS PROPERTIES OF THE STUDIED DRUG.

RESULTS. THE DRUG TRELEDGY SHOWS HIGH EFFECTIVENESS IN THE FIGHT AGAINST CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE, INCLUDING IN THE FRAMEWORK OF COMPLEX THERAPY. AN ANALYTICAL COMPARISON OF THE MEDICINAL EFFECT OF THE MAIN ACTIVE INGREDIENTS IN DRUGS SUCH AS «VILANTEROL», «UMECLIDINIUM» BROMIDE AND «FLUTICASONE FUROATE» DEMONSTRATED THE EFFECTIVENESS OF COPD TREATMENT WITH THEIR HELP. A STUDY OF THE PRACTICAL USE OF TRELEDGY AND TWO-COMPONENT THERAPY, WHICH USUALLY INCLUDES ACTIVE B₂-AGONISTS, LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC DRUGS, INHALED GLUCOCORTICOSTEROIDS REVEALED THAT THE LATTER IS MORE AIMED AT PREVENTING SYMPTOMATIC COMPONENTS, DUE TO A MORE PRONOUNCED ANTI-INFLAMMATORY EFFECT.

CONCLUSION. IN THE RUSSIAN FEDERATION, THE USE OF SHORT-ACTING ANTICHOLINERGIC DRUGS SUCH AS IPRATROPIUM BROMIDE AND LONG-ACTING ANTICHOLINERGIC DRUGS IS OF GREAT IMPORTANCE IN THE CORRECTION OF COPD. SHORT-ACTING B₂-AGONISTS (PHENOTEROL, SALBUTAMOL, TERBUTALINE) ARE USED. HOWEVER, DUE TO THE COMPLEX ACTION OF TRELEDGY, IT HAS HIGH EFFICIENCY AND COST-EFFECTIVENESS COMPARED TO OTHER DRUGS. IN ADDITION, THE DRUG IN QUESTION HAS DEMONSTRATED CONVENIENCE WITH THE INHALATION METHOD OF ADMINISTRATION, WHICH EXPLAINS WHY THIS DRUG IS GRADUALLY GAINING POPULARITY IN THE LIST OF COPD TREATMENTS.

RYZHKOV NIKOLAY E. – 4 YEAR STUDENT OF THE FACULTY OF MEDICINE, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION. E-MAIL: RYZHKOV2002@GMAIL.COM (THE AUTHOR RESPONSIBLE FOR THE CORRESPONDENCE).

DYAKOV ALEXANDR V. – ASSISTANT PROFESSOR OF THE DEPARTMENT OF INTERNAL DISEASES OF THE INSTITUTE OF CONTINUING EDUCATION, KSMU, KURSK, RUSSIAN FEDERATION.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лечение хронической обструктивной болезни лёгких является серьёзной проблемой в современной России. Постоянно совершенствуются методики лечения и создаются новые эффективные препараты. Примером таких препаратов послужит: «ТреледжиЭллипта» [1, 2, 3]. Внимательно отслеживая механизм его действия, мы сможем оценить эффективность данного препарата при лечении хронической обструктивной болезни легких. Целью данного исследования является анализ фармакологического действия препарата, эффективности препарата, а также сравнение безопасности и доступности с препаратами подобного механизма действия, выпускаемых в экономически развитых странах.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе работы был выполнен анализ различных источников отечественной и зарубежной литературы. К основным источникам информации относятся данные о фармакодинамике и фармакокинетики рассматриваемых лекарственных препаратов, результаты лечения пациентов с использованием данных лекарственных средств, а так же их комбинаций с другими препаратами. Основными методами исследования выступили наблюдение эффективности терапии, сравнение «Треледжи Эллипта» с его аналогами на фармакологическом рынке, анализ и последующая объективная оценка полученных из доклинических и лабораторных исследований данных о различных свойствах изучаемого препарата [4, 5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ и оценка опубликованных результатов о клинических рекомендациях препаратов и, в первую очередь, лекарственном эффекте основных действующих веществ в препаратах: «Вилантерол», «Умеклидиния бромид» и «Флутиказона фуруат».

«Вилантерол» (МНН) – является

β₂-адренорецепторов сверхдлительного действия (ультра-ДДБА). Сам же «Вилантерол», по своему фармакологическому действию, способствует стимуляции внутриклеточной аденилатциклазы (фермент, который катализирует превращение АТФ в цАМФ) [7, 8, 9]. Высокий уровень цАМФ запускает механизм расслабления участков гладкой мускулатуры бронхов и ингибирует высвобождение медиаторов немедленной гиперчувствительности из клеток [10, 11, 12].

«Умеклидиния Бромид» представляет собой бронхолитическое средство, блокатор М-холинорецепторов длительного действия [20]. Он является производным хинуклидина, который аналогично действует на М-холинорецепторы различных подтипов. Оказывает бронходилатационное действие, попутно ингибируя связывание ацетилхолина с М-холинорецепторами гладкой мускулатуры дыхательных путей. В результате лабораторных и доклинических исследований на моделях «IN VITRO» данное соединение демонстрирует медленную обратимость действия на М3-подтипы мускариновых рецепторов, а на моделях «IN VIVO» была продемонстрирована длительность воздействия умеклидиния бромида после введения в лёгкие [13, 14, 15].

«Флутиказона фуруат» – соединение, представляющее собой синтетический трифторированный ГКС с выраженной противовоспалительной активностью, обладают относительно большим спектром воздействия на различные типы клеток (нейтрофилы, тучные клетки, эозинофилы, макрофаги, лимфоциты) и на определённые медиаторы (гистамин, ЛТ, цитокины), которые активно участвуют в реакциях воспаления [21]. В моделях «IN VITRO» и «IN VIVO» были продемонстрированы специфические эффекты «Флутиказона фуруата». Он индуцировал активацию ответа на ГКС, способствовал ингибированию провоспалительных факторов транскрипции, а также ингибировал антигениндуцированную эозинофилию лёгких у сенсibilизированных крыс. Данные соединения в комплексе оказывают бронхорасширяющее действие за счёт конкурентного ингибирования взаимодействия ацетилхолина с

М-холинорецепторами гладкой мускулатуры бронхов [16, 17, 18].

В связи с комбинированным действием всех трех перечисленных веществ возможны следующие побочные реакции при их использовании в терапии ХОБЛ: повышенный риск развития пневмонии при ХОБЛ, подавление общего иммунитета и риск инфекций, гиперкортицизм и угнетение функции надпочечников, парадоксальный бронхоспазм, сердечно-сосудистые эффекты, снижение МПКТ, обострение узкоугольной глаукомы, задержка мочеиспускания. Учитывая вышеизложенные факторы, ингаляционный путь введения даёт преимущества в виде уменьшения времени всасывания и обеспечения избирательного действия лекарственного вещества на всю дыхательную систему, что при корректных дозировках позволяет получить не только местный, но и резорбтивный эффект [19, 20, 21].

Очень часто препарат «Треледжи Эллипта» дозирован в размере одной ингаляции один раз в сутки ежедневно. Сам процесс его использования также предельно прост: ингалятор необходимо удерживать на определённом расстоянии ото рта, далее пациенту нужно сделать выдох максимальной глубины, затем поместить мундштук между губами и плотно обхватить его с обеих сторон. После чего нужно сделать один глубокий вдох через рот, а потом убрать ингалятор изо рта. После чего пациент медленно и спокойно выдыхает, получив дозированную порцию лекарственного вещества [22, 23, 24]. Данный препарат показывает высокую эффективность в борьбе с хронической обструктивной болезнью легких также и в комплексной терапии. Но стоит заметить, что есть ряд веществ, при комбинации которых можно наблюдать строго негативный эффект. Например, одновременный прием в-адреноблокаторов может ослаблять или препятствовать воздействию агонистов в2-адренорецепторов. В случае необходимости применения в-адреноблокаторов следует также применять кардиоселективные в-адреноблокаторы, при этом следует соблюдать осторожность при одновременном применении как неселективных, так и

в-адреноблокаторов. Следует учитывать, что «Флутиказона фуруат» и «Вилантерол» подвергаются первичному метаболизму в печени с участием изофермента CYP3A4 системы цитохрома P450. Также необходимо соблюдать осторожность при одновременном применении данной комбинации с сильными ингибиторами изофермента CYP3A4 (ритонавир), так как имеются риски повышения системного воздействия «Вилантерола» и «Флутиказона фуруата», что в целом может привести к нежелательным реакциям [20, 21, 24].

Если сравнивать лечение ХОБЛ с помощью препарата Треледжи двухкомпонентной терапией, которая обычно включает действующие в2-агонисты (ДДБА), длительно действующие антихолинергические препараты (ДДАХП), ингаляционные глюкокортикостероиды, то можно сделать вывод о том, что последняя больше направлена на предотвращение симптоматических составляющих, за счёт более выраженного противовоспалительного эффекта.

Кроме того, механизм действия препаратов также имеет существенные различия. Исследования показывают, что при использовании тройной терапии с «Бекламетазоном дипропионатом», «Формотеролом» и «Гликопирронием» риск обострений ХОБЛ уменьшается на 23% по сравнению с применением только «Бекламетазона дипропионата» и «Формотерола». На основании данных исследования TRINITY можно сделать вывод, что тройная терапия снижает риск обострений на 20% по сравнению с применением тиотропия бромидом. Результаты многоцентрового исследования TRIBUTE также подтверждают эффективность тройной терапии по причине снижения частоты обострений [18, 19, 22]. Одновременное применение данной комбинации и других антимускариновых препаратов длительного действия или агонистов в2-адренорецепторов длительного действия не рекомендовано, поскольку может усиливать нежелательные реакции. Анализируя результаты клинических исследований, можно утверждать, что использование одного ингалятора с тройной комбинацией препаратов приводит к

снижению числа госпитализаций и вызовов скорой помощи.

Несомненна и экономическая эффективность от применения в одном ингаляторе тройной комбинации. Для каждого пациента за 6 месяцев в среднем стоимость лечения составила 10 523 рубля и 56 копеек [1, 4, 16]. Подобное исследование анализа экономической выгоды приводилось в Великобритании, где было показано, что в течение всей жизни тройная комбинация лекарственных препаратов обеспечила экономию средств в размере 1764 фунтов стерлингов на одного пациента [11, 15, 23]. Подобный анализ экономической составляющей был произведен и в Испании, где экономия средств составила 393 евро на каждого пациента. Анализ сценариев и все вероятностные моделирования показали, что применение данного препарата оказывается более экономически выгодным и более эффективным, поэтому в экономически развитых странах препарат Треледжи пользуется большой популярностью [24].

ВЫВОДЫ

В Российской Федерации при коррекции ХОБЛ большое значение имеет применение антихолинергических препаратов короткого действия, таких как «Ипратропиум бромид», и антихолинергических препаратов длительного действия. Применяются в2-агонисты короткого действия (Фенотерол, Сальбутамол, Тербуталин). Однако, за счёт комплексного действия, Треледжи обладает высокой эффективностью и экономичностью на фоне других препаратов. Кроме того, рассматриваемый препарат продемонстрировал удобство при ингаляционном способе введения, что объясняет, почему данный препарат постепенно набирает популярность в практике лечения ХОБЛ.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРОВ

Рыжков Н.Е. – обработка и анализ

поиск информации и подготовка рукописи статьи.

Дьяков А.В. – окончательная подготовка текста и руководство выполнением работы.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеев С.Н., Айсанов З.Р., Емельянов А.В. Первая тройная фиксированная комбинация для пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место в терапии (обзор научных данных). Пульмонология. 2020;30(6):813-821.
2. Авдеев С.Н., Трушенко Н.В. Тройная терапия в лечении хронической обструктивной болезни легких. Пульмонология. 2019;29(2):199-206.
3. Алгоритмы диагностики и лечения. Оториноларингология и пульмонология: справочное руководство для врачей амбулаторной практики. Под ред. Хадзеговой А.Б. Москва: Бионика Медиа, 2018. 64 с.
4. Биохимическая фармакология. Под ред. Сергеева П.В., Шимановского Н.Л. Москва: Медицинское информационное агентство, 2010. 624 с.
5. Болотова Е.В., Дудникова А.В., Шульженко Л.В. Повышение приверженности к лечению у больных хронической обструктивной болезнью легких при использовании фиксированной тройной комбинации. Медицинский совет. 2021;(16):10-16.
6. Визель А.А., Резяпова А.И., Визель И.Ю., Амиров Н.Б. К поиску «идеального» средства доставки лекарственных веществ при обструктивных заболеваниях органов дыхания: наблюдательное исследование в сравнении с данными литературы. Вестник современной клинической медицины. 2020;(2):22-30.
7. Гайгольник Т.В., Демко И.В., Бочанова Е.Н., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Соловьева И.А. Фармакоэкономический

- анализ затрат на обеспечение льготными лекарственными препаратами больных хронической обструктивной болезнью легких на территории Красноярского края. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2016;9(2):49-59. DOI: 10.17749/2070-4909.2016.9.2.049-059.
8. Демко И.В., Собко Е.А., Соловьева И.А., Крапошина А.Ю., Гордеева Н.В., Минеева Е.В., Кублик Е.С. Клиническая эффективность фиксированной комбинации флутиказона фуроат/вилантерол (Релвар Эллипта). Поликлиника. 2018;(4-3):9-11.
 9. Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Погудина Н.Л., Блинов Д.В. Клинико-экономический анализ применения комбинированного препарата вилантерол + умеклидиния бромид для терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения по сравнению с монотерапией препаратом тиотропия бромид. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017;10(2):31-40. DOI:10.17749/2070-4909.2017.10.2.031-040.
 10. Косолапов Е.Г., Коченков Ф.С., Погудина Н.Л., Блинов Д.В., Бондаренко Н.Л., Караулов А.В. Минимизация стоимости применения комбинированных лекарственных препаратов вилантерол + умеклидиния бромид и олодатерол + тиотропия бромид для базовой поддерживающей терапии хронической обструктивной болезни легких тяжелого и крайне тяжелого течения. Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2017;10(2):22-30. DOI:10.17749/2070-4909.2017.10.2.022-30.
 11. Мишланов В.Ю. Беккер К.Н. Медикаментозная терапия хронической обструктивной болезни легких в реальной клинической практике. Практическая пульмонология. 2017;4:10-13.
 12. Наумова В.В., Бельтюков Е.К., Абдуллаев В.Х., Шевцева Е.В. Эффективность тройной комбинации в едином ингаляторе у пациентов с бронхиальной астмой в реальной клинической практике. Медицинский совет. 2022;4.
 13. Толкушин А.Г., Погудина Н.Л. Фармакоэкономический анализ лекарственного лечения хронической обструктивной болезни легких: вилантерол + умеклидиния бромид по сравнению с другими комбинациями длительно действующих р-агонистов и антихолинэргиков. Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2018;3(33):75-88.
 14. Фармакология: учебник. Под ред. Аляутдина Р.Н. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 832 с.
 15. BERNSTEIN D.I., BATEMAN E.D., WOODCOCK A., TOLER W.T., FORTH R., JACQUES L. ET. AL. FLUTICASONEFUROATE (FF)/VILANTEROL (100/25 MCG OR 200/25MCG) OR FF (100 MCG) IN PERSISTENT ASTHMA. JASTHMA. 2015;52(10):1073-1083.
 16. DRIESSEN M.T., WHALEN J., SEEWOOD HARRY BUGUTH B., VALLEJO-APARICIO L.A., NAYA I.P., ASUKAI Y., ALCÁZAR-NAVARRETE B., MIRAVITLLES M., GARCÍA-RÍO F., RISEBROUGH N.A. COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF UMECLIDINIUM BROMIDE/VILANTEROL 62.5/25 MCG VERSUS TIOTROPIUM/OLODATEROL 5/5 MCG IN SYMPTOMATIC PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: SPANISH NATIONAL HEALTHCARE SYSTEM PERSPECTIVE. RESPIR. RES. 2018;19(1):224. DOI: 10.1186/s12931-018-0916-7.
 17. DRUGS AND LACTATION DATABASE (LACTMED®) [INTERNET]. BETHESDA (MD): NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT; 2006-. VILANTEROL. 2021 JUL 19. PMID: 29999792.
 18. DURIGAN R.C., NIEDERMIER V. UMECLIDINIUM (INCRUSE ELLIPTA) FOR COPD. AM FAM PHYSICIAN. 2017;95(2):120-121.
 19. FLUTICASON FUROATE/VILANTEROL (BREO ELLIPTA) [INTERNET]. OTTAWA (ON): CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH; 2016. PMID: 28121097.
 20. GEORGE M. ADHERENCE IN ASTHMA AND COPD: NEW STRATEGIES FOR AN OLD PROBLEM. RESPIR CARE. 2018;63(6):818-831. DOI: 10.4187/RESPCARE.05905.
 21. GLOBAL STRATEGY FOR THE DIAGNOSIS, MANAGEMENT AND PREVENTION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE.

2018. URL: [HTTP://WWW.GOLDCOPD.ORG/](http://www.goldcopd.org/).
22. HALPIN D.M.G., KENDALL R., SHUKLA S., MARTIN A., SHAH D., MIDWINTER D., BEEH K.M., KOCKS J.W.H., JONES P.W., COMPTON C., RISEBROUGH N.A., ISMAILA A.S. COST-EFFECTIVENESS OF SINGLE- VERSUS MULTIPLE-INHALER TRIPLE THERAPY IN A UK COPD POPULATION: THE INTREPID TRIAL. *INT J CHRON OBSTRUCT PULMON DIS*. 2022;25(17):2745-2755. DOI: 10.2147/COPD.S370577.
23. HUMENBERGER M., HORNER A., LABEK A., KAISER B., FRECHINGER R., BROCK C. ADHERENCE TO INHALED THERAPY AND ITS IMPACT ON CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE (COPD). *BMC PULM MED*. 2018;18(1):163. DOI:10.1186/s12890-018-0724-3.
24. LIPSON D.A., BARNHART F., BREALEY N., BROOKS J., CRINER G.J., DAY N.C., DRANSFIELD M.T., HALPIN D.M.G., HAN M.K., JONES C.E., KILBRIDE S., LANGE P., LOMAS D.A., MARTINEZ F.J., SINGH D., TABBERER M., WISE R.A., PASCOE S.J. IMPACT INVESTIGATORS. ONCE-DAILY SINGLE-INHALER TRIPLE VERSUS DUAL THERAPY IN PATIENTS WITH COPD. *NENGLJMED*. 2018;378(18):1671-1680. DOI: 10.1056/NEJMOA1713901.